FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1968 N°

159

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

NACHTIGAL Benjamin, Jean, Gérard

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né le 16 Mars 1938 à Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE _____

ETUDE D'UN NOUVEL HEMOSTATIQUE

LA MONOSEMICARBAZONE DE LA β NAPHTOQUINONE

Président Professeur

EDITIONS AGEMP 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1968 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

NACHTIGAL Benjamin, Jean, Gérard

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né le 16 Mars 1938 à Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE _____

ETUDE D'UN NOUVEL HEMOSTATIQUE

LA MONOSEMICARBAZONE DE LA β NAPHTOQUINONE

Président **Professeur**

EDITIONS A G E M P 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)

	MM.
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considerees comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Maurice AUBRY

Professeur de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris,

Oto-Rhino-Laryngologiste de l'Hôpital Lariboisière.

qui m'a fait le très grand honneur d'accepter la Présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'hommage de ma profonde reconnaissance et de ma très grande gratitude.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523704_0086

A Monsieur le Docteur Roger MASPETIOL

Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris

Oto-Rhino-Laryngologiste de l'Hôpital des Enfants-Malades.

qui a bien voulu me diriger dans la poursuite de ce travail.

Qu'il reçoive ici le témoignage de ma très grande reconnaissance et de mon très respectueux dévouement.

A Monsieur le Docteur Michel BRETAGNE

Anesthésiste-Réanimateur de l'Hôpital Lariboisière

avec mes très sincères remerciements pour l'aide qu'il m'a apportée, et les conseils qu'il m'a prodigués.

A tous mes Maîtres des Hôpitaux de Paris :

Le Docteur Paul GALMICHE
Médecin à l'Hôpital de Neuilly-sur-Seine

Le Docteur Alain GERBAUX
Médecin à l'Hôpital Boucicaut

Le Professeur Agrégé Jean CANIVET
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Le Professeur Charles DEBRAY
Professeur de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Bichat

Le Professeur Agrégé Raymond MANDE
Médecin de l'Hôpital Hérold

Le Professeur Agrégé Paul MORIN
Gynécologue-Accoucheur de l'Hôpital Lariboisière

Le Professeur René SAUVAGE
Chirurgien des Hôpitaux de Paris
Membre de l'Académie de Chirurgie

Le Docteur Sylvain BLONDIN
Chirurgien des Hôpitaux de Paris
Membre de l'Académie de Chirurgie
Membre de l'Académie de Médecine

Je remercie le Laboratoire S.A.R.E.P.-PHARMEUROP de m'avoir fourni la Monosemicarbazone de la β Naphtoquinone.

INTRODUCTION

Etant donné la fréquence de plus en plus grande d'actes chirurgicaux et leur durée de plus en plus importante, il apparait que les quantités de sang dont disposent les hôpitaux et les centres de transfusions, sont à peine suffisantes pour couvrir les besoins, car le sang ne peut être remplacé que par ..... du sang. Il est donc intéressant de souligner l'apparition d'un nouvel hémostatique, facteur d'économie sanguine : la monosemicarbazone de la β naphtoquinone.

Dans notre thèse, nous étudierons d'abord les différents facteurs intervenant dans le saignement, puis les différents moyens de diminuer ce saignement, et nous terminerons par une étude pharmacologique et clinique de la monosemicarbazone de la β naphtoquinone, que nous dénommerons ci-après par l'abrégé : S.C.B.N.

oOo

I - PHYSIO-PATHOLOGIE DU SAIGNEMENT

Les facteurs contrôlant l'importance plus ou moins grande du saignement peuvent se ranger en 2 groupes :

1 - Les facteurs agissant sur le saignement et se rapportant aux propriétés hémo-biologiques du sang :

a - Troubles de la fragilité vasculaire
b - Troubles plaquettaires
c - Troubles de la coagulation
d - Fibrinolyse

2 - Les facteurs contrôlant le saignement pour raison hémodynamique :

a - Débit cardiaque
b - Résistance périphérique
c - Volhémie, viscosité sanguine

A - TROUBLES HÉMO-BIOLOGIQUES CONTROLANT LE SAIGNEMENT

1 - Troubles de la résistance capillaire isolée

Ces troubles, qui sont dépistés par le signe du lacet, test imparfait dont on ne tiendra compte que pour des résultats franchement anormaux, sont soit congénitaux comme dans la maladie de RENDU-OSLER, ou bien plus souvent secondaires :

a - Fragilité capillaire familiale : maladie de RENDU-OSLER
La transmission se fait par les deux sexes comme un facteur dominant simple. L'atteinte porte sur certains vaisseaux dont les parois sont réduites à un simple endothélium, et sur la présence de dilatations visibles sur les capillaires et les artérioles : les téléangectasies.

La maladie se manifeste surtout par des épistaxis, des hémoptysies, des hématuries, et des mélaena.

b - Fragilité capillaire secondaire :

Ces troubles se rencontrent aussi bien dans l'avitaminose C (maladie de Barlow), que dans le diabète , l'hypertension, la néphrite chronique et dans les intoxications médicamenteuses.

2 - Troubles plaquettaires

Les plaquettes sanguines jouent un rôle très important dans l'hémostase, et par conséquent dans l'importance du saignement :

a - en véhiculant la Sérotonine et la Nor-adrénaline, elles permettent la vaso-constriction locale des vaisseaux lésés.

b - en formant le clou plaquettaire par adhérence aux cellules endothéliales du capillaire lésé : phénomène dû à un changement des forces électro-statiques de l'endothélium qui perd son caractère non mouillable, et par une agglutination entre elles aboutissant à la métamorphose visqueuse (phénomène exigeant la présence de Ca++ et d'ADP et libérant le facteur lipidique III).

c - en intervenant dans la thromboplastino-formation par l'intermédiaire du facteur lipidique III , qui se combinant au facteur antihémophilique A en présence du facteur Stuart et de la proaccélérine aboutit à la thromboplastine active.

d - en intervenant dans la rétraction du caillot par un phénomène mal connu,

e - en ayant une activité anti-fibrinolytique, protégeant le caillot de la plasmine.

Les troubles plaquettaires peuvent se diviser en 2 groupes :

a - LesThrombopénies

Le chiffre des plaquettes est abaissé, le temps de saignement allongé et la rétraction du caillot perturbé. Lorsque le chiffre des plaquettes est inférieur à 50.000, toute hémorragie survenant alors est grave.

Les thrombopénies idiopathiques sont fréquentes : I0 à 20 % de l'ensemble des états hémorragiques, et se rencontrent plus volontiers chez la femme ; elles ne sont ni familiales, ni héréditaires et de cause inconnue (pour les uns, destruction exagérée des plaquettes, pour les autres insuffisance de leur formation). Elles se manifestent par des hémorragies survenant dès le jeune âge, après un traumatisme même minime, sous forme d'ecchymoses, puis apparaissent les épistaxis, les gingivorragies. L'évolution se fait par poussées. Chez la femme apparition parfois lors de la puberté de ménorragies, de métrorragies.

Parfois même, les différentes épreuves d'hémostase sont normales, malgré un chiffre plaquettaire à 80.000. Il s'agit alors d'une hyper-activité fonctionnelle.

b - Les Thrombopathies

Ici la numération des plaquettes est normale, et l'anomalie porte sur une fonction plaquettaire. Le temps de saignement est allongé, la rétraction du caillot est mauvaise.

Ce sont les thrombopathies de GLANZMAN, et la dystrophie thrombocytaire de J. BERNARD-SOULIER, qui sont congénitales.

3 - Les troubles de la coagulation

N'importe quel facteur intervenant dans la coagulation peut manquer ou être insuffisant :

- soit congénitalement

- soit secondairement à une atteinte hépatique, à une hémopathie, à un traitement anticoagulant.

Notre propos n'est pas de les passer tous en revue, mais d'étudier les principaux :

a - HÉMOPHILIE

Maladie héréditaire, familiale, transmise par les femmes qui ne sont pas atteintes. Les fils d'un hémophile sont normaux, mais ses filles sont conductrices.

Il existe deux types d'hémophilie :

- Hémophilie A : 85 % des cas, par absence de la globuline anti-hémophilique A ou facteur VIII

- Hémophilie B : 15 % des cas, par absence en globuline anti-hémophilique B ou facteur IX.

La forme sévère se manifeste par des hémorragies spontanées ou provoquées par le moindre traumatisme. Très caractéristiques sont les hémarthroses qui détruisent les articulations.

Les examens biologiques montrent :

- un temps de coagulation allongé, parfois supérieur à 1 h
- le test de consommation de prothrombine est perturbé
- le test de BIGGS et DOUGLAS aussi, et permet en outre de préciser le type de l'hémophilie
- le dosage des facteurs VIII et IX montre des chiffres voisins de 1% de la normale.

A côté de ces formes sévères, il existe des hémophilies frustes avec temps de coagulation normal, et des taux de globuline entre 10 et 30 %.

- La tendance hémorragique de ces sujets est faible, et ils arrivent à l'âge adulte sans que le diagnostic soit fait. Ce sont eux qu'il faut dépister, car le risque hémorragique est aussi grand que pour les formes sévères.

b - La maladie de WILLEBRAND

Se caractérise par un allongement du temps de saignement et un déficit en facteur VIII. C'est une affection familiale dont le mode de transmission est discuté : transmission comme un caractère dominant à expression variable ? Elle se manifeste par des hémorragies précoces, viscérales ou muqueuses, des hémarthroses comme dans l'hémophilie, ou du purpura. Il existe des périodes d'aggravation alternant avec des périodes de répit relatif.

4 - La FIBRINOLYSE

Au cours d'un syndrome hémorragique, une fibrinémie abaissée, un temps de thrombine perturbé, non corrigé par l'adjonction de fibrinogène, doit faire penser à une fibrinolyse.

a - Physiologie

La fibrinolyse du caillot est due à la plasmine, qui est issue d'un facteur plasmatique inactif : la profibrinolysine ou plasminogène.

La transformation plasminogène ⟶ plasmine est provoquée par un système activateur enzymatique :les fibrinolysoplastines qui sont d'origine tissulaire et plasmatique :

- Fibrinolysoplastines tissulaires

L'utérus, les ovaires, le poumon en sont riches, ce qui explique la fréquence des fibrinolyses, lors des interventions portant sur ces organes.

- Fibrinolysoplastines plasmatiques

L'activateur plasmatique de la plasminogène est issu de la profibrinolysoplastine, enzyme plasmatique activé par une lysokinase tissulaire ou plasmatique.

Il existe aussi un système inhibiteur de la fibrinolyse qui comprend :

Les anti-fibrinolysoplastines : qui s'opposent au système activateur du plasminogène, et qui sont d'origine mal connue.

Les anti-plasmines: qui sont des substances plasmatiques élaborées par le foie.

A l'état normal, les systèmes activateur et inhibiteur s'équilibrent, ce qui explique qu'il n'existe pas d'état lytique. Par ailleurs, il faut noter que l'action de la plasmine s'exerce de façon préférentielle sur la proaccélérine et la proconvertine, et que la fibrine est la protéine la plus résistante à une protéolyse (SOULIER).

La plasmine n'est pas la seule substance protéolytique, la trypsine et l'enzyme prostatique ont la même action.

b - Etiologie

On a l'habitude de distinguer :

- les fibrinolyses obstétricales
- les fibrinolyses chirurgicales
- les fibrinolyses médicales

1) - Les fibrinolyses obstétricales

sont rares et se rencontrent surtout en cas d'avortement, d'accouchement dystocique, lors de la ré-

tention d'un foetus mort, d'embolie amniotique. Il s'y associe 2 phénomènes :

- une afibrinogénie consécutive à la libération de thromboplastine d'origine utérine, placentaire, amniotique,

- une fibrinolyse induite par les fibrinolysokinases locales.

2) - Les fibrinolyses chirurgicales

Peuvent se rencontrer au cours de n'importe quelle intervention, mais plus particulièrement au cours :

a) - d'opérations utérines, pulmonaires, prostatiques du fait de la richesse de ces organes en fibrinolysoplastine,

b) - en chirurgie hépatique au cours des hypertensions portales, car chez les cirrhotiques il existe souvent un état fibrinolytique latent, et le moindre choc peut transformer cet état fibrinolytique en fibrinolyse aiguë. LEGER a montré que cette fibrinolyse survenait électivement au moment de l'anastomose vasculaire et en fin d'intervention.

c) - en chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle.

3) - Les fibrinolyses médicales

Elles se manifestent rarement par le grand syndrome de fibrinolyse aiguë. Le plus souvent elles sont latentes et dépistées lors d'apparition d'ecchymoses, d'hématomes. On les rencontre principalement dans :

a) - Les cirrhoses hépatiques : 1/3 des cirrhotiques présentent un état fibrinolytique latent qui signe la gravité de l'atteinte hépatique. Au moindre traumatisme, extraction dentaire par exemple, peut apparaître chez ces malades une fibrinolyse aiguë. Ces états fibrinolytiques s'expliquent par le fait que le système inhibiteur de la fibrinolyse, est en partie fabriqué par le foie (les anti-plasmine).

b) - Les cancers de la prostate avec métastases osseuses; dans ces cas-là, c'est l'urokinase qui est

responsable de la fibrinolyse. Dans certains cas, le diagnostic de néo de la prostate a été porté sur la simple constatation d'ecchymoses.

c) - Les hémopathies malignes ou non.

d) - Le choc, l'anoxie

4) - Exploration biologique de la fibrinolyse

Les moyens permettant de mettre en évidence une fibrinolyse sont nombreux. Les plus employés sont :

- L'étude de la redissolution du caillot sanguin :

Normalement ce temps est de 72 h à 37°

Dans les fibrinolyses le sang est incoagulable même si l'on ajoute de la thrombine; si l'on ajoute à ce sang du fibrinogène le sang se coagule, mais se redissout aussitôt.

- Le thrombo-élastogramme

montre une image en fuseau pathognomonique.

- La lyse du caillot des euglobines :

qui sont une fraction protéique du plasma ne contenant pas d'inhibiteur de la fibrinolyse. Normalement cette lyse demande 3 h. Toute lyse inférieure à 30 minutes dénote une activité lytique certaine.

B - LES RAISONS HÉMODYNAMIQUES DU SAIGNEMENT

Le saignement est fonction de la tension artérielle, dont la valeur est déterminée par la volhémie, la viscosité du sang, c'est à-dire le contenu, et par le contenant : valeur du débit cardiaque et des résistances périphériques surtout.

I - LE CONTENU

Tout excès du contenu par rapport au contenant favorise le saignement : si l'on prend un ballon en caoutchouc modérément gonflé, et que l'on y fasse un petit trou, l'air s'échappera de façon minime; au contraire si le ballon est fortement gonflé, l'air s'échappera en quantité plus importante Donc, si en cas d'hémorragies, les trans-

fusions sont trop abondantes, celles-ci auront tendance à augmenter le saignement.

La viscosité sanguine joue aussi un rôle dans l'importance du saignement. En per et post-opératoire, il existe toujours une hyperviscosité sanguine, consécutive à une hyperglobulie et à une hyperleucocytose. De même, il existe une hypercoagulabilité au cours de toute intervention, celle-ci est due à l'augmentation des thromboplastines tissulaires directement actives sur la prothrombine.

II - LE CONTENANT

Comme on l'a vu ci-dessus, si le ballon est fortement gonflé, c'est-à-dire si la pression de l'air et, par analogie, la pression artéricle est élevée, la quantité d'air qui s'échappe par le trou est beaucoup plus importante que si le ballon est modérément gonflé.

Donc, toute élévation de tension artérielle favorise le saignement. La T.A. étant surtout fonction de la résistance périphérique, elle-même traduction de la vaso-constriction artériolaire, il s'ensuit que pour diminuer le saignement, il faut diminuer la vaso-constriction artériolaire, c'est-à-dire diminuer le tonus de la fibre musculaire lisse. Ce tonus est dû à l'association de l'actine et de la myosine. Cette combinaison intra-cellulaire, ne peut se faire que si le K^{++} intra-cellulaire quitte la fibre musculaire et devient extra-cellulaire, ce qui se produit au cours de toute dépolarisation cellulaire.

Donc il faut éviter tous les agents dépolarisant, qui en permettant l'association actine-myosine, entraînent une vaso-constriction artériolaire responsable de l'augmentation du saignement, c'est-à-dire qu'il faut éviter :

- toute réaction adrénergique,

- la rétention de CO_2. Comme nous le verrons plus loin, ce fait est utilisé en anesthésie dans l'hyperventilation artificielle, qui créant une hypocapnie diminue l'importance du saignement, surtout en neuro-chirurgie.

Au contraire, tout agent capable de diminuer le tonus de la fibre musculaire peut être employé à profit, ainsi:

- Les ganglioplégiques qui mettent au repos le système musculaire artériolaire. Cette vasoplégie est employée dans l'hypotension contrôlée, technique destinée à obtenir un champ opératoire exsangue.

oOo

II - MOYENS DE RÉDUIRE LE SAIGNEMENT

Il n'est pas de notre propos de traiter les moyens d'arrêter le saignement lors de la section d'un gros vaisseau : aucun traitement pharmacodynamique n'y parviendrait, mais d'étudier les procédés permettant de réduire le saignement en nappe au cours d'une intervention, et les mesures prophylactiques à prendre, quand les examens biologiques ont dépistés un trouble de l'hémostase.

A - Traitement prophylactique des troubles de l'hémostase

Et bien le premier procédé pour réduire le saignement, c'est de faire un examen complet de la crase sanguine, et non plus de se contenter des 2 gestes rituels : temps de saignement, temps de coagulation qui ne dépistent pas les syndromes hémorragiques moyens ou frustes, qui le plus souvent, sont ignorés du malade, car à l'état normal, il possède une quantité suffisante de facteurs hémostatiques; mais dès que survient une intervention où l'hémostase est sollicité à fond, apparaît le déficit hémostatique.

Le risque hémorragique est inversement proportionnel à l'importance de l'intervention : c'est, en effet, au cours d'actes chirurgicaux banaux : amygdalectomie, cure de hernie que l'on se contente du temps de saignement et de coagulation, car sinon un examen hémostatique complet, serait supérieur au prix de l'acte chirurgical.

1 - Hémophilie

Quand l'indication opératoire chez un hémophile est posée, et ce n'est pas toujours aisé car les hématomes viscéraux (psoas), peuvent simuler une crise d'appendicite, qu'elle est la thérapeutique à prescrire : c'est d'apporter les facteurs VIII ou IX. Il est inutile

d'apporter ces 2 éléments, 1 semaine avant l'intervention, car la durée de vie de ces 2 facteurs est limitée :

- demi-vie du facteur VIII = 8 h.
- demi-vie du facteur IX = 24 h.

Cet apport peut se faire sous forme de perfusion de :

a) - Sang conservé depuis moins de 14 jours, qui contient encore du facteur IX mais pas de facteur VIII.

Seul le sang frais, prélevé depuis moins de 8 h. contient un taux de facteur VIII suffisant, c'est-à-dire voisin de 30 %.

b) - "Plasma antihémophilique conservé" proposé par le Centre National de Transfusion Sanguine contenant 50 % à 80 % de facteur VIII.

c) - Des fractions enrichies de porc, très riches en facteur VIII. Du fait de la sensibilisation progressive de l'organisme, et du risque de choc anaphylactique cette thérapeutique ne peut être employée qu'une seule fois, dans les cas urgents et graves.

Ces transfusions se font 2 - 3 h. avant l'intervention, et doivent être continuées 8 - 10 jours après celle-ci En cas d'extraction dentaire, une prothèse en acryle imbibée d'hémostatiques, est appliquée sur l'alvéole durant 1 semaine.

2 - Thrombopathies idiopathiques

a) - Le Cortancyl, peut être employé à la dose de 30 - 40 mg par jour par cures de 2 à 3 semaines. Il stimule la production des plaquettes, et a une action vasculaire propre sur la résistance capillaire qui est augmentée. Il entraîne une amélioration dans 50 % des cas.

b) - Perfusions de sang frais, en période hémorragique (emploi de matériel siliconé)

c) - La Splénectomie, est la thérapeutique de choix, à employer en dehors d'une poussée hémorragique. Elle entraîne toujours un pic plaquettaire. Les résultats immédiats sont toujours bons, et se maintiennent à longue échéance dans 80 % des cas.

3 - Maladie de Willebrand

La thérapeutique est à peu près analogue à celle des thrombopathies : cortancyl et transfusions de sang frais.

4 - En cas de traitement anticoagulant

S'il s'agit d'un traitement anti-prothrombique (Tromexane, Pindione), il suffit d'arrêter 24-36 h à l'avance, et d'administrer de la vitamine K1. En cas d'héparine, injection IV de Sulfate de Protamine.

5 - En cas de fibrinolyse

Dans les fibrinolyses aigues, il faut bien entendu apporter du sang frais, du fibrinogène, mais ce traitement est substitutif car la fibrinolyse se continue. Le traitement curatif consiste à neutraliser l'enzyme protéolytique par :

a) L'inhibiteur de Frey et l'inhibiteur de Kunitz

Ces 2 produits inactivent la plasmine en formant avec elle un complexe stable ; l'i. de Frey et l'i. de Kunitz neutralisent aussi la trypsine et la chymotrypsine. Cette polyvalence peut s'expliquer par le fait que les centres actifs de ces différents enzymes, ont une analogie structurale. Leur action est brève, rapide, pouvant être renouvelée par une nouvelle injection IV. C'est la médication de la fibrinolyse aigue.
La posologie d'attaque est de 4 - 5 millions d'unités pour l'i. de Kunitz, 200.000 unités pour l'i. de Frey.

b) L'acide aminocaproïque

s'oppose au système activateur du plasminogène, et à un degré moindre à la plasmine.
C'est aussi bien le traitement des fibrinolyses aigues, que celui des fibrinolyses au long cours, ou des états fibrinolytiques, car il peut être administré per os.
La dose efficace est de l'ordre de 20 - 30 g par 24 h. Son élimination urinaire est rapide, d'où la nécessité de fractionner les doses. Certains auteurs pensent qu'une partie du produit est stocké dans le foie, d'où son intérêt dans les états fibrinolytiques pour empêcher une poussée de fibrinolyse aigue.

Il faut noter aussi que des auteurs comme J. BERNARD ou MATHÉ, ont obtenu de bons résultats avec l'acide aminocaproïque dans des états non fibrinolytiques :

- Hématuries des hémophilies
- Thrombocytopénies

Contre-indication : l'insuffisance rénale.

6 - Cirrhotiques

Chez ces malades, du fait de l'atteinte de la cellule hépatique et de la fréquence d'état fibrinolytique, il est nécessaire pour prévenir toute hémorragie, d'administrer simultanément de la vitamine K1, du fibrinogène et de l'acide aminocaproïque.

B - Techniques anésthésiques employées en "chirurgie majeure" afin de diminuer le saignement

1 - Hypotension contrôlée

Cette méthode est basée sur un abaissement de la tension artérielle obtenue par vaso-plegie, en employant des ganglioplégiques à action fugace, et sur un drainage postural. Grace à cet artifice, un volume sanguin important est stocké dans le système vasculaire des régions éloignées de la plaie chirurgicale, qui est de ce fait exsangue.
La masse sanguine étant par cette technique redistribuée dans l'organisme.

Indications :

- Les interventions très hémorragiques et difficiles à contrôler par l'hémostase chirurgicale : chirurgie orthopédique et en particulier celle qui porte sur le rachis neuro-chirurgie.

- Les interventions avec champ opératoire exigu : chirurgie ophtalmologique, dissection nerveuse, fénestration

- Chirurgie prostatique

Contre indications :

- Sujets âgés, athéroscléreux, insuffisant respiratoire, car dans ces cas on assiste à une chute du débit coronarien.

2 - Rachianesthésie hypotensive

- Combinant un drainage postural, et une ponction lombaire introduisant par exemple la percaïne dans le canal rachidien. Cette méthode donne de très bons résultats en chirurgie orthopédique.

3 - La saignée pré-opératoire

- L'abaissement de la tension artérielle est provoquée par une réduction de la masse sanguine ; puis on transfuse en

per-opératoire le sang prélevé. Cette technique est pratiquement abandonnée car, outre les difficultés techniques qu'elle comporte, le malade se trouve opéré, en état de choc hémorragique.

4 - L'hyperventilation artificielle

Cette méthode est surtout employée en neuro-chirurgie : en déterminant une hypocapnie, on entraîne une diminution du flux cérébral et du saignement. Ce qui est important, c'est qu'il faut employer des respirateurs à phases positives et négatives alternées, car en neuro-chirurgie, pour que le retour veineux se fasse, il faut que la pression endothoracique soit négative ; si elle est positive, il y a turgescence veineuse et le saignement augmente.
L'hyperventilation artificielle a été essayée dans d'autres types d'intervention, mais les résultats furent moins probants, car la pression en CO2 ne règle pas la circulation périphérique.

5 - L'hypothermie

- Elle abaisse les besoins métaboliques, et donc la consommation de O_2, et permet ainsi aux organes de supporter momentanément une diminution de la circulation. Employée surtout en :

- Chirurgie cardiaque
- Dans l'ablation des grosses tumeurs vasculaires
- En chirurgie hépatique.

6 - Anesthésie au Chloroforme, au Fluothane.

L'avantage de ces 2 anesthésiques, est qu'ils fournissaient au chirurgien un champ opératoire exsangue. Cet avantage était obtenu au prix d'une anesthésie profonde qui entrainait une dépression myocardique, et, par conséquent, une hypotension. Mais vu les dangers de cette dépression myocardique, ils sont abandonnés actuellement.

C - Pour les actes chirurgicaux banaux :

amygdalectomie par exemple, ou bien lorsque l'on intervient sur un champ opératoire exigu, nous disposons de substances diminuant la perméabilité capillaire, et le temps de saignement. Ce sont :

a) L'hémocoagulase de Klobusitzky ;

b) La mono-semicarbazone d'adénochrome ;

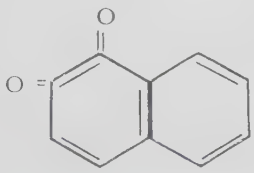
c) Le dihydroxy 1-4 benzène sulfonate-3 de diéthyl ammonium ;

d) Une association de flavonoïdes et de vitamines C et K.

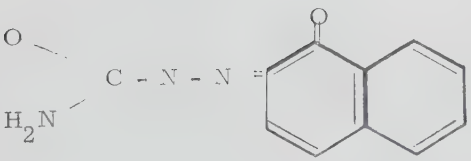
III - ETUDE DE LA MONOSEMICARBAZONE DE LA β NAPHTOQUINONE

- Propriétés physico-chimiques

La mono-semicarbazone de la β naphtoquinone est un dérivé de la β naphtoquinone qui est un corps instable, et qui a été stabilisé sous forme de la monosemicarbazone.



β Naphtoquinone



β Naphtoquinone de la semicarbazone

- Etude pharmacologique

L'étude expérimentale des propriétés hémostatiques et de l'activité vasculaire de la monosemicarbazone de la β naphtoquinone ou S.C.B.N. a été faite dans le Laboratoire de Chirurgie Expérimentale de l'Université Catholique de Louvain, par Messieurs DERMONT et GILSON.

A - Etude expérimentale chez l'animal

1 - Etude du temps de saignement chez le lapin, avant et après l'injection de S.C.B.N.

- Technique

Nous fixons le lapin sur le dos dans une gouttière de Claude-Bernard. La peau de la face externe des oreilles, soigneusement rasée de près la veille du jour de l'expérience, et le tissu cellulaire sous-cutané sous-jacent, sont incisés au moyen d'un bistouri acéré, sur une longueur de quelques millimètres, en 4 séries de cinq incisions. Les incisions se font en des endroits bien déterminés de l'oreille témoin. Le même procédé est appliqué à l'autre oreille, une heure après injection IV de S.C.B.N. (1 γ /kg)
Les plaies sont délicatement irriguées au moyen d'un fin jet d'eau de température égale à 31° au cours de l'expérience, et de pH = 7 constant. Tout saignement interrompu pendant plus de 30 secondes est considéré comme définitivement arrêté.

- Résultats :

	Temps de saignement moyen O.D.	Temps de saignement O.G. après S.C.B.N.
I	2'20"	1'27"
II	1'56"	1'16"
III	2'11"	1'21"
IV	2'20"	1'46"
V	2'19"	2'05"
VI	2'11"	1'23"
VII	2'06"	1'17"
VIII	2'15"	1'27"
IX	2'12"	1'32"
X	2'30"	2'11"
XI	2'13"	1'47"
XII	2'42"	1'42"
XIII	2'01"	1'43"

La moyenne générale des temps de saignement des lapins témoins (oreille droite) est de : 2'10"

La même moyenne après injection de S.C.B.N. est de : 1'34".

On peut donc conclure à une action hémostatique très nette du S.C.B.N. Notons, en passant, que la SCBN ne modifie pas le taux de prothrombine :

Lapin VIII avant SCBN : 100 %
" " après SCBN : 100 %

Lapin IX avant SCBN : 74 %
" " après SCBN : 74 %

2 - Etude expérimentale de l'intensité de l'hémorragie

- Technique :

Au cours des essais de détermination du temps de saignement, on a recueilli le liquide de lavage des plaies teinté de sang, avant et après injection de 1 γ de SCBN par kg.

	Grammes Hb % avant S.C.B.N.	Grammes Hb % après S.C.B.N.
I	5,92	0,16
II	6,40	0,16
III	29,72	9,28
IV	12,97	7,2
V	1,21	0
VI	2,90	0,43
VII	5,7	0,14
VIII	3,33	1
IX	9,07	3

La quantité moyenne d'Hb perdue avant S.C.B.N. est de: 11,2 g. %

Après S.C.B.N. : 4 gr %, soit une diminution de l'intensité de l'hémorragie de 72 %.

3 - Etude des variations de pression artérielle chez le chien saigné à 50 %, traité par la perfusion rapide de solution physiologique additionnée de S.C.B.N.

- Principe de la méthode :

Une saignée de l'ordre de 50 % du volume sanguin chez le chien conduit à un état de choc hémorragique grave, irréversible.

La perfusion de liquide physiologique n'apporte qu'un correctif passager : en effet, toutes les solutions isotoniques utilisées en remplacement du sang,présentent l'inconvénient de diffuser assez rapidement dans les tissus à travers la paroi des vaisseaux capillaires. Ce phénomène est encore plus accentué dans l'état de choc hémorragique, du fait que la résistance capillaire est altérée dans le sens d'une augmentation de perméabilité.

- Technique :

Un chien de plus de 20 kg est anesthésié au Nembutal. Une saignée artérielle (carotide ou fémorale) brutale de 50 % est pratiquée au moyen d'un transfuso-vac.

La pression est notée toutes les 10 minutes. Une demi-heure après le début de la saignée, on installe une perfusion de sérum physiologique de quantité égale à la quantité de sang prélevé et additionné de S.C.B.N. (2 γ par kg).

Les 500 premiers cc sont perfusés rapidement (3 gouttes par sec.), le reste en perfusion plus lente (1 goutte/sec.)

Chien n° I - 20 kg

Temps	P. artérielle	
0	120 mn	saignée de 900 cc
30'	36 mn	perfusion rapide
1 h	37 mn	" lente
1 h 30	80 mn	
2 h	95 mn	
2 h 45	109 mn	arrêt de la perfusion

Le lendemain, le chien se portait toujours très bien et a pu être utilisé comme donneur de sang 20 jours après cette saignée. La perfusion de liquide physiologique additionné de S.C.B.N. restaure donc de manière rapide et durable la pression artérielle du chien atteint du choc post hémorragique.
Cet effet remarquable et constant du S.C.B.N. confirme l'action favorable du produit sur la résistance capillaire. Il ouvre d'autre part la voie à l'utilisation thérapeutique du S.C.B.N. dans les altérations de la perméabilité capillaire, et les états de choc.

B - Etude expérimentale chez l'homme

Mesure de la résistance capillaire chez l'homme au moyen de l'angiosterromètre avant et après l'ingestion de S.C.B.N. : 2 comprimés.

L'angiosterromètre de Parrot permet de mesurer la résistance des petits vaisseaux à la rupture, en utilisant le classique procédé de la dépression. Le manomètre et la pompe étant réunis en un seul bloc, on peut en même temps lire la valeur de la dépression et surveiller l'apparition des pétéchies, grâce à la lentille qui forme le fond de la ventouse.

	Résistance capillaire en cm de Hg avant ingestion de S. C. B. N.	Résistance capillaire après ingestion de S. C. B. N.
I	17,5	27,5
II	20	25
III	17,5	27,5
IV	22,5	32,5
V	17,5	25
VI	22,5	32,5
VII	17,5	30

L'administration par voie orale de S. C. B. N entraîne une augmentation importante de la résistance capillaire. Cette augmentation a été observée dans 100 % des cas.

ETUDE CLINIQUE DE LA S. C. B. N.

- La monosemicarbazone de la β naphtoquinone a été expérimenté dans le service ORL des Enfants-Malades du Dr. MASPETIOL.

I - Choix des sujets

L'expérimentation a porté sur 110 enfants

a) Age des enfants
L'âge oscille entre 2 et 12 ans ; la majorité des enfants ayant entre 4 et 6 ans.

b) Sexe
Il y a une majorité de garçons : 63 pour 47 filles.

II - Mesures effectuées

Ces 110 enfants ont été hospitalisés en vue de subir une amygdalectomie, ou une adénoidectomie, ou les 2 ensemble. Ils sont groupés en 4 lots.

a) Un 1er groupe de 22 enfants qui ont reçu la S. C. B. N. par voie orale, et chez qui on a comparé les chiffres du temps de saignement, et du temps de coagulation avant et après la médication.

b) Un groupe témoin de 15 enfants qui n'ont reçu aucun traitement, et chez qui on a mesuré le volume de sang perdu au cours de l'intervention ; le sang étant recueilli dans tous les cas dans un vase gradué à l'aide d'un aspirateur. L'âge de ces témoins est comparable à celui des sujets traités, et l'intervention semblable.

c) Un groupe de 25 enfants auxquels on a administré la S. C. B. N. per os, et chez qui on a mesuré le volume de sang perdu au cours de l'intervention.

d) Un groupe de 45 enfants qui a reçu en intra-musculaire une ampoule de S.C.B.N. et chez qui on a mesuré le volume de sang perdu au cours de l'intervention.

III - Posologie et présentation de la S.C.B.N.

1 - Les comprimés sont dosés à 0,001 g de S.C.B.N. par comprimé, et ont été administrés durant les 4 jours qui ont précédé l'intervention à la posologie de :

- 3 comprimés par jour pour les enfants de moins de 4 ans
- 4 comprimés par jour pour les enfants ayant 4 ans
- 6 comprimés par jour pour les plus de 4 ans

2 - Les ampoules injectables sont dosées à : 25 γ de S.C.B.N. par ampoule de 4 ml, et ont été administrées une demi-heure minimum, à trois quarts d'heure maximum avant l'intervention.

IV - Résultats

a) Comparaison des temps de saignement avant et après l'administration orale de S.C.B.N.

- Temps de saignement en secondes

Avant	Après
210	60
120	75
90	60
105	60
150	90
135	60
90	75
165	75
90	75
120	105
135	120
105	60
180	120
150	75
105	90
135	90
105	60
120	75
135	60
150	90
105	60
120	75
195	60
75	75
105	75
60	90

225	120
75	60
90	60
120	105
105	75
105	75
90	90
90	60
60	105
105	60
105	60
285	105
75	120
90	75
150	60
120	60
105	75
210	105
255	75
90	60
95	60
165	120
150	85

Le temps moyen de saignement avant SCBN est de 120 secondes. Après SCBN, ce temps n'est plus que de 85 secondes, soit une diminution du temps de saignement de 35 %.

Une étude plus poussée des résultats, montre que l'effet du SCBN sur le temps de saignement se caractérise par:

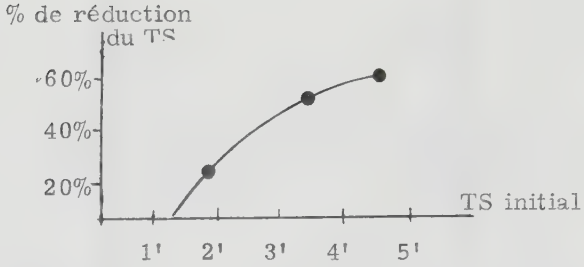
- Une réduction très sensible de la dispersion des temps de saignement, c'est-à-dire par une plus grande homogénéité des résultats : en effet, si avant le traitement les temps de saignement s'échelonnent entre 60 secondes et 285 secondes, après prise de SCBN ces temps ne varient plus qu'entre 60 et 120 secondes.

- Cette réduction de la dispersion des temps de saignement résulte de deux faits :

  a) peu de variation des faibles valeurs du temps de saignement

  b) réduction importante des grandes valeurs du temps de saignement, qui s'alignent sur la valeur moyenne.

- Le pourcentage de réduction du temps de saignement, est fonction de la valeur du temps de saignement initial comme le montre fort bien le schéma suivant.



T.S. initial	% de réduction du T.S.
entre 1' et 1'45	- 10 %
entre 1'45 et 2'15	+ 20 %
entre 2'15 et 3'	+ 30 %
entre 3' et 4'	+ 40 %

b) Comparaison des temps de coagulation avant et après prise orale de S.C.B.N.

Temps de coagulation en secondes :

Avant	Après
420	360
420	360
360	300
360	330
420	390
420	300
300	300
420	300
300	270
360	360
420	360
360	360
360	330
360	330
360	360
360	390
360	375

420	420
420	360
360	315
300	300
360	240

La moyenne des temps de coagulation avant S.C.B.N. est de 6' 28".

Après prise de S.C.B.N., elle est de 5' 54", soit une baisse de 8 %.

c) Comparaison des volumes de sang perdu au cours de l'intervention chez les sujets témoins, et chez ceux ayant reçu de la S.C.B.N. par voie orale et par voie intra-musculaire

Sujets témoins	Sujets traités par S.C.B.N. per os	Sujets traités par par S.C.B.N. IM
50	30	25
110	60	25
60	10	20
120	25	20
80	40	35
90	75	25
130	70	30
110	75	30
100	55	20
80	55	25
60	35	25
90	30	15
110	45	30
120	30	20
100	60	35

Le volume moyen perdu par les témoins est de : 94 ml.
Celui des sujets traités par S.C.B.N. per os : 41 ml.
Et celui des sujets ayant reçu la S.C.B.N. intra-musculaire: 34 ml.

C'est-à-dire que la S.C.B.N. réduit l'hémorragie de 60%.

Beaucoup plus intéressant, est l'introduction de la notion de "médiane", valeur qui n'est pas influencée par les chiffres extrêmes comme l'est la "moyenne", (la médiane étant ici, la valeur du volume de sang, se plaçant au milieu de la série des valeurs de volume de sang observées, et classées par ordre croissant.

Le graphique p. 26 bis, qui est la représentation des volumes de sang perdu au cours des interventions, montre que la "médiane" du volume de saignement est de :

100 ml pour les sujets témoins

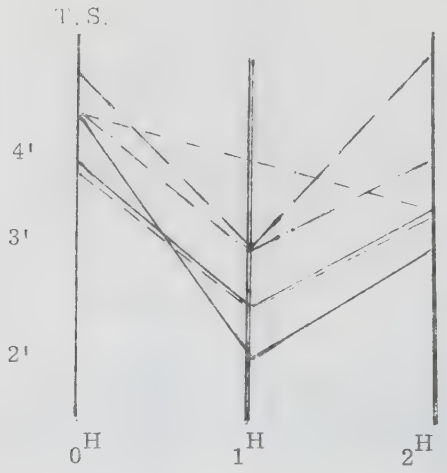
42 ml pour ceux traités par S.C.B.N. per os

25 ml pour ceux traités par injection de S.C.B.N.

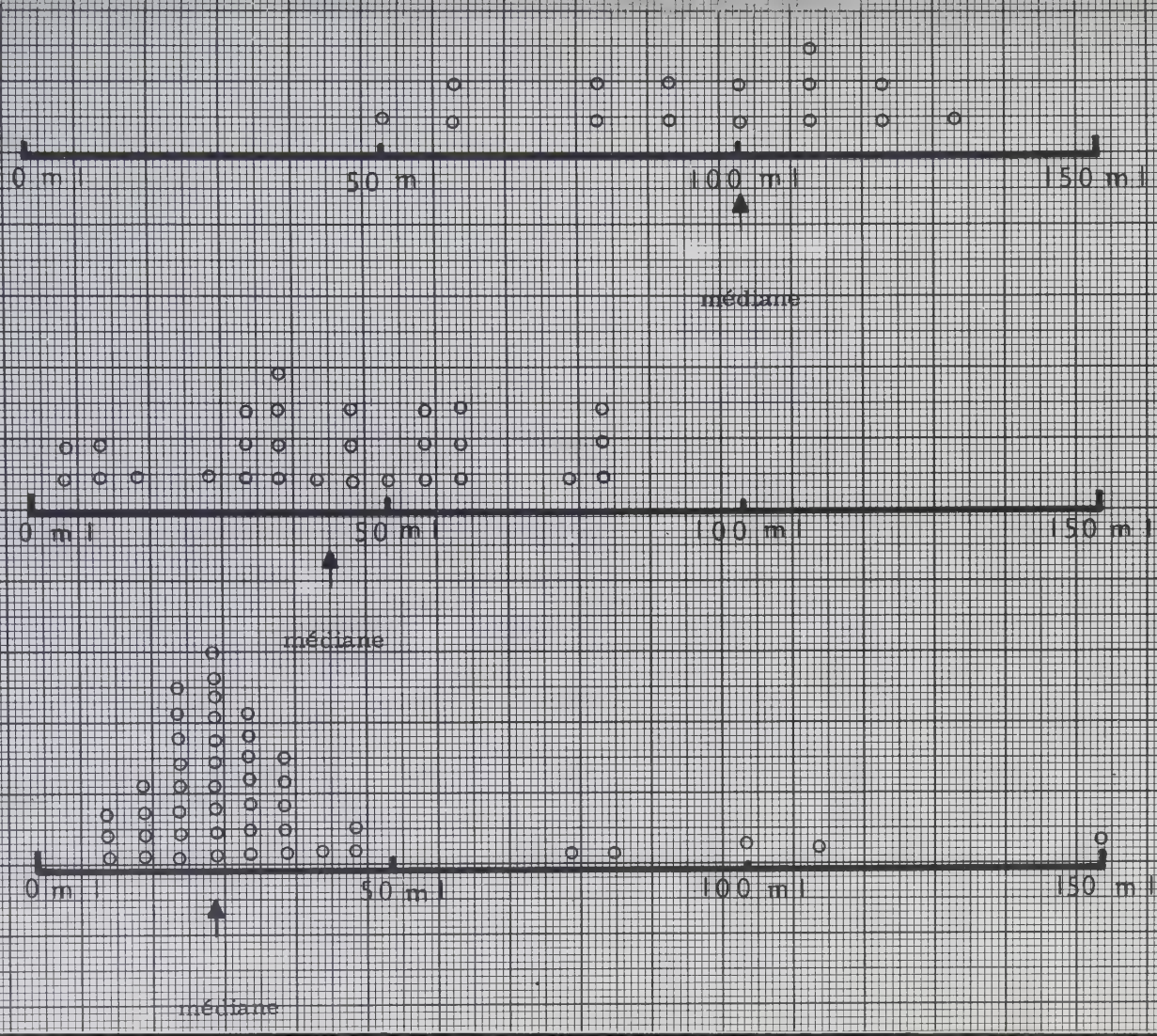
On en conclut que la S.C.B.N. sous forme de comprimés diminue de plus de 50 % les pertes de sang, et que l'activité de la S.C.B.N. injectable est presque le double de celle de la S.C.B.N. per os.

d) Etude de la durée de l'action thérapeutique de la S.C.B.N.

Cette étude a été effectuée sur 6 malades. Une injection intra-musculaire de S.C.B.N. a été faite, et on a suivi l'évolution des modifications du temps de saignement toutes les heures.



Il découle de ces observations que l'action du S.C.B.N. a été rapide : en une heure. Généralement, à la deuxième heure, la durée du temps de saignement redevient presque égale à ce qu'elle était avant la thérapeutique.



Echantillon témoin

n = 15

Comprimés KARBINONE

n = 28

Ampoules KARBINONE

n = 45

V - Présentation d'observations

A - Observations se rapportant au temps de saignement et de coagulation

- Observation n° 1 :

MAL ... J. Pierre âgé de 5 ans 1/2
Intervention : Amygdalectomie + Adénoidectomie

a) - Avant l'intervention
Temps de saignement : 3' 30"
Temps de coagulation : 7'

- 4 jours avant l'intervention : 4 comprimés par jour.

b) - Le jour de l'intervention
Temps de saignement : I'
Temps de coagulation : 6' 30"

- Observations n° 2

MUL... Dominique âgé de 12 ans
Intervention : Amygdalectomie + Adénoidectomie

a) - Avant l'intervention
Temps de saignement : 2'15"
Temps de coagulation : 7'

- 4 jours avant l'intervention : 6 comprimés par jour.

b) - Le jour de l'intervention
Temps de saignement : I'
Temps de coagulation : 6'30"

- Observation n° 3

COU... Jeanne âgée de 2 ans
Intervention : Adénoidectomie

a) - Avant l'intervention
Temps de saignement : 4'15"
Temps de coagulation : 6'

- 4 jours avant l'intervention : 3 comprimés par jour.

b) - Le jour de l'intervention
Temps de saignement : 2'
Temps de coagulation : 5'30"

Champ opératoire pratiquement exsangue.

- Observation n° 4 :

MOR... Philippe, âgé de 5 ans
Amygdalectomie + Adénoidectomie

a) - Avant l'intervention
Temps de saignement : 4'45"
Temps de coagulation : 7'

- 4 jours avant l'intervention : 6 comprimés par jour.

b) - Le jour de l'intervention
Temps de saignement : 1'45"
Temps de coagulation : 6'30"

B - Observations se rapportant au volume de sang perdu au cours de l'intervention

- Observation n° 1

Mer... J. Charles 5 ans
- Amygdalectomie + Adénoidectomie
- Pas de traitement pré-opératoire
Volume de sang aspiré : 120 ml

- Observation n° 2

Fer..... Lydia 5 ans
- Amygdalectomie + Adénoidectomie
- 1 Ampoule I.M. pré-opératoire
Volume de sang aspiré : 35 ml

- Observation n° 3

Mor... Philippe 5 ans
- Amygdalectomie + Adénoidectomie
- S.C.B.N. pré-opératoire par voie buccale
Volume de sang aspiré : 45 ml

- Observation n° 4

BAU.....Daniel 11 ans
- Amygdalectomie + Adénoidectomie
- Pas de traitement pré-opératoire
Volume de sang aspiré : 80 ml

- Observation n° 5

BLA..... Martine 10 ans
- Amygdalectomie + Adénoidectomie
- 1 ampoule I.M. pré-opératoire
Volume de sang aspiré : 25 ml

- Observation n° 6 :

BEN... Rosette, âgée de 11 ans
- Amygdalectomie + Adénoidectomie

- S.C.B.N. pré-opératoire par voie buccale
Volume de sang aspiré : 30 ml

C - Observations se rapportant à la durée d'action de la S.C.B.N.

- Observation n° 1

T... Nicole - 26 ans
Phlegmon de l'amygdale
9 h : avant injection de S.C.B.N. : T.S. 4'
10 h : T.S. 2'30"
11 h : T.S. 3'30"

- Observation n° 2

O... Marcel - 22 ans
Sinusite maxillaire
9 h : avant injection de SCBN : T.S. 5'
10 h : T.S. 3'
11 h : T.S. 5'

VI - Tolérance du produit

La tolérance de la S.C.B.N. est excellente. Il n'a été signalé aucun ennui digestif , aucun accident allergique, aucune réaction nécrosante au point d'injection, ni aucun phénomène thrombogène. La tension artérielle et le rythme cardiaque n'ont pas été modifiés.

CONCLUSIONS

L'étude de la monosemicarbazone de la β naphtoquinone, hémostatique à action vasculaire, montre qu'il s'agit d'un produit capable :

a) de diminuer la perte de sang de moitié quand il est utilisé sous forme de comprimés, et de 3/4 quand on l'emploie en injection ;

b) d'abaisser le temps de saignement d'une façon très sensible, et ceci d'autant plus que le temps de saignement initial est plus élevé ;

c) de réduire le temps de coagulation de façon négligeable car non significative.

d) de manifester son action après un temps de latence de 45 minutes environ,quand il a été administré par voie intra-musculaire ou par voie intra-veineuse.

Cette même action s'observe après préparation du sujet par administration orale dans les 24 heures précédentes ;

e) d'être utilisé dans tous les cas avec une tolérance parfaite.

Cette étude fait apparaître les possibilités d'utilisation de la monosemicarbazone de la β naphtoquinone :

I. dans les traitements pré-opératoires avant toute intervention susceptible d'entraîner une hémorragie abondante, afin de diminuer les risques de choc opératoire,et pour réaliser une importante économie de sang, ainsi que pour obtenir un champ opératoire exsangue.

2. dans les cas où l'examen de la crase sanguine montre un temps de saignement anormalement élevé,chez un individu devant subir une intervention chirurgicale.

3. dans les cas d'hémorragie spontanée ou post-traumatique.

Vu, le Président de thèse :

M. AUBRY

Vu, le Doyen de la Faculté :

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

J ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- Anesthésie Réanimation (Flammarion)
  Livre II Réanimation : les complications sanguines post-opératoires.

- Annales de l'Anesthésiologie française 1963,
  Tome IV : Fibrinolyses 1963

- Agressologie 1958 n° Spécial
  Le Saignement per-opératoire - Physio-pathologie

- Archives Internationales Pharmacodynamie 1937 :
  Roskam Pauwen.

- Archives Internationales Pharmacodynamie : 1943
  Derouaux

- Anesthésie-Analgésie-Réanimation
  Avril 1963 : Chirurgie de l'hémophile.

- Cahiers d'Anesthésiologie Janvier 1964 : Kern
  La Réduction du saignement opératoire.

- Cahiers d'Anesthésiologie Mars-Avril 1964
  Choc hémorragique et traumatique.

- DERMAUT-GILSON ; Archives Internationales Pharmacodynamie
  1963 : Etude expérimentale de la S.C.B.N.

- Derouaux : C.R. Société Biologique 1961.

- Encyclopédie Médico-Chirurgicale
  Maladies du sang

- Hémostase et Coagulation 1953
  Raby

- Hémostase spontanée, Masson 1951
Roskam

- Journal Stomatologie : R. Boisson et Y. de Fooz 1961

- La Revue du Praticien Avril 1966
Physio-pathologie des maladies du sang.

ABEMP